

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 1/46
Référentiel		
Titre	REFERENTIEL	

REFERENTIEL CERTIPHARM

Effacité, sécurité pour l'utilisateur final des produits de santé concernés.

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

Siège social - Secrétariat c/o Brigitte MOREAU Lieu dit Le Cosquer - 56340 PLOUHARNEL – France
Tel 33(0)2 56 37 27 44 – secretariat@certipharm.com – adeline@certipharm.com www.certipharm.com

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 2/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

SOMMAIRE

0	Introduction	p.4
1	Objet et domaine d'application	p.6
2	Présentation de l'organisme	p.7

Systeme qualité

3	Assurance qualité	p.8
4	Contrôle de la qualité	p.9
5	Sous-traitance	p.11
6	Validation	p.13
7	Informatique	p.15
8	Traitement des non-conformités	p.16
9	Traitement des réclamations	p.17
10	Rappel des produits	p.18
11	Audit qualité interne (auto-inspection)	p.19
12	Audit qualité externe (fournisseurs et sous-traitants)	p.20

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 3/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

Eléments essentiels

13 Personnel	p.21
14 Locaux	p.22
15 Matériel et équipement	p.24
16 Matériaux et matières premières, Rebutis et déchets	p.26
17 Gestion documentaire	p.28

Bonnes Pratiques

18 Conception et Développement	p.29
19 Production	p.32
20 Prévention des mélanges, contaminations, confusions et altérations	p.34
21 Gestion des modifications	p.36
22 Etiquetage - Conditionnement	p.37
23 Stockage – Emballage - Expédition	p.38

Références	p.39
-------------------	------

Glossaire	p.41
------------------	------

Annexes	p.44
----------------	------

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 4/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

0 – INTRODUCTION

Le référentiel original de CERTIPHARM est basé sur une structure schématique de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé).

La sécurité des produits de santé est fortement dépendante du management de la qualité de tous les acteurs depuis la recherche de développement, les autorisations réglementaires, s'il y a lieu, la fabrication, le transport, le stockage, la distribution jusqu'à l'utilisateur final afin de garantir à ce dernier l'efficacité et la sécurité auquel il a droit.

Dans une entreprise, l'assurance qualité est utilisée comme outil de management, par exemple en se basant sur des référentiels de type ISO qui concourent à la bonne santé de l'entreprise. Par contre, chez tous les acteurs cités ci-dessus, le seul objectif est la bonne santé de l'utilisateur final.

Les objectifs des deux systèmes sont **TOTALEMENT DIFFERENTS**, même s'ils paraissent avoir des éléments en commun. (Chapitres système documentaire et personnel par exemple).

Dans des situations contractuelles, l'assurance qualité sert aussi à générer une confiance entre les parties. Il devrait y avoir une politique qualité documentée décrivant les intentions en regard de la qualité comme formellement demandé et autorisé par la direction.

Le management de la qualité doit inclure :

- une infrastructure appropriée ou un "système qualité" englobant la structure organisationnelle, des procédures, processus et ressources (financement),
- des actions systématiques nécessaires pour assurer une confiance adéquate qu'un matériau ou service et la documentation donneront des exigences satisfaisantes pour la qualité. L'ensemble de ces actions est nommé « assurance qualité ».

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 5/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

Toutes les parties concernées doivent partager la responsabilité au niveau de la qualité et sécurité tant des produits que des services afférents.

Il serait souhaitable que l'entreprise possède un manuel qualité et pratique en l'adaptant à ses besoins le « Management des risques ».*

« La qualité de conservation d'un médicament est une condition indispensable à des traitements sûrs et efficaces. » (AFSSAPS Annexe n°2 p.46/46)

* Eudralex
The Rules Governing Medicinal Products in the European Union
Volume 4
EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Product
for Human and Veterinary Use

Annex 20
Quality Risk Management

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

Siège social - Secrétariat c/o Brigitte MOREAU Lieu dit Le Cosquer - 56340 PLOUHARNEL – France
Tel 33(0)2 56 37 27 44 – secretariat@certipharm.com – adeline@certipharm.com www.certipharm.com

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 6/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

1 – OBJET ET DOMAINE D'APPLICATION

Le présent référentiel a pour objet de décrire les éléments fondamentaux et les critères nécessaires pour obtenir la certification délivrée par CERTIPHARM.

Des guides d'application appropriés sont développés à partir de ce référentiel.

Lorsque des Bonnes Pratiques réglementaires sont aussi appliqués, il en est tenu compte dans le libellé du certificat.

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 7/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

2 – PRESENTATION DE L'ORGANISME

L'organisme et son activité doivent être identifiés correctement afin d'établir :

- les cohérences nécessaires pour la certification,
- le libellé du certificat souhaité par l'organisme.

Doivent être définis :

- 1 Les correspondants dans l'organisme (siège social, usines, bureaux, secteurs de distribution, commercial ...)
- 2 La situation administrative et juridique ainsi que tout élément concernant les activités de l'organisme.
- 3 Les responsabilités attribuées. Un organigramme à jour, présentant les liaisons hiérarchiques et fonctionnelles en matière de qualité doit être communiqué.
- 4 Les éléments commerciaux et l'organisation du temps de travail pour les activités liées au produit et/ou service concerné par le référentiel CERTIPHARM.

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 8/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

3 – ASSURANCE QUALITE

L'assurance qualité est l'ensemble de toutes les dispositions prises avec les objectifs de s'assurer que tous les produits de santé et/ou services afférents sont de la qualité requise pour leur usage prévu et que des systèmes qualité sont conçus et entretenus.

Le référentiel Certipharm décrit les exigences d'Assurance Qualité pour les organismes qui, tout en ne relevant pas strictement des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), participent à l'élaboration de produits de santé publique (médicaments, dispositifs médicaux, ...) ou services.

Un système est un ensemble structuré d'opérations et de techniques interactives qui sont réunies pour former un tout organisé, en l'occurrence un système d'assurance qualité.

- une classification et une surveillance régulière des défauts et des non-conformités des produits et procédés
- le devenir des produits refusés
- la traçabilité en terme de matières utilisées, de moyens de production et de contrôles, de conditions d'expédition et de transport et de personnel.

Un certificat de conformité ou un certificat d'analyse doit être remis au client à chaque livraison du produit fini.

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 9/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

4 – CONTROLE DE LA QUALITE

Organisme fournisseur de produits

Les activités de la fonction Contrôle Qualité doivent être décrites.

Les éléments suivants doivent être pris en compte :

- les procédures de prélèvements, de vérification, de contrôles y compris les contrôles en cours qui doivent permettre l'évaluation de la qualité spécifiée finale du produit
- l'examen des dossiers de fabrication associés à des éléments externes, si nécessaire (certificats de fournisseurs) enregistrements ou dossiers de lots,
- la connaissance des résultats des validations s'y rapportant,
- le mode d'archivage des produits et des documents, l'échantillothèque,

Un rapport doit être établi pour toutes les opérations de contrôles effectuées tout au long du déroulement du procédé.

Le mode de libération des produits doit être documenté. La responsabilité de la libération doit être connue.

Organisme prestataire de service

Les activités de la fonction de contrôle qualité du service doivent être décrites.

Le service doit être défini par sa « fiche écrite de caractéristiques » qui doit préciser les éléments pris en compte dans l'évaluation ou le contrôle qualité de la prestation.

Les responsabilités associées à chaque point de contrôle ainsi que tous les documents qui s'y reportent doivent être décrits dans cette fiche.

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 10/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

Contrôle en cours d'activités de fabrication ou de service

Les responsabilités doivent être décrites pour :

- l'acceptation des contrôles en cours
- la prise de décision sur l'arrêt ou la poursuite du procédé ou de la prestation
- la modification des plans d'échantillonnage ou d'évaluation
- la réintégration des prélèvements dans la production (cas des produits), lorsque celle-ci est possible (risque nul de confusion ou altération, hétérogénéité).

Les contrôles en cours doivent être documentés et mentionnés dans le Plan Assurance Qualité Produit ou Service.

Les méthodes de contrôle utilisées doivent être décrites, validées et approuvées par le Contrôle Qualité.

Les prélèvements destinés aux contrôles doivent faire l'objet de plans d'échantillonnage représentatifs et documentés.

Les résultats des contrôles doivent être enregistrés.

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 11/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

5 – SOUS-TRAITANCE

Toute opération de fabrication, d'analyses et/ou de prestations de services réalisées en sous-traitance doivent être convenablement précisées, convenues et contrôlées en vue d'éviter tout malentendu susceptible de conduire à une prestation de service ou à un produit de qualité insuffisante. Un contrat écrit doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant en vue de fixer clairement les obligations de chaque partie, notamment le respect des principes et lignes directrices des systèmes qualité.

Le sous-traitant ne doit pas lui-même sous traiter tout ou partie du travail confié par contrat par le donneur d'ordre sans y avoir été autorisé par écrit par celui-ci.

Le sous-traitant doit respecter les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication qui le concernent et se soumettre aux inspections des autorités compétentes.

Note : ce chapitre traite de la responsabilité des fabricants vis-à-vis des autorités compétentes dans le cadre de la réglementation concernant les autorisations de fabrication et de mise sur le marché. Il ne modifie en rien les responsabilités respectives du sous-traitant et du donneur d'ordre vis-à-vis des consommateurs ; ces responsabilités sont régies par d'autres dispositions des lois communautaires et nationales.

La procédure de sous-traitance est une procédure générale du système qualité.

Elle prend en compte :

- le cas d'un produit ou d'un service nouveau
- la cas d'un produit ou d'un service modifié
- le cas d'un produit ou d'un service « standard ».

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 12/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

Les points majeurs sont :

- la détection des besoins des clients
- l'étude de la faisabilité de la commande, du contrat

Il ne peut être établi de relations entre le client donneur d'ordre et le fournisseur sans l'établissement d'un contrat comportant au moins les éléments suivants :

- les spécifications techniques du produit ou le descriptif de la prestation
- les conditions de réalisation du produit ou de la prestation
- la répartition des responsabilités dans les différentes étapes des processus
- les modes d'évaluation de la conformité du produit ou du service.

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 13/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

6 - VALIDATION

Validation : La validation est un programme documenté qui apporte un haut degré d'assurance qu'un procédé spécifique une méthode, un système, un service fournira de manière régulière un résultat conforme à des critères d'acceptation prédéterminés.

Chaque opération de validation doit être définie, planifiée, documentée et exploitée. Dans le cas d'opérations de validation mettant en oeuvre des équipements, ceux-ci doivent être qualifiés* au préalable. Les opérations de qualification et de validation doivent être réalisées à intervalles définis afin de garantir la maîtrise du procédé.

** qualification : action de prouver et de documenter qu'un équipement ou ses systèmes auxiliaires sont installés convenablement, travaillent correctement et conduisent réellement au résultat attendu. La qualification fait partie de la validation mais les étapes de qualification, à elles seules, ne constituent pas une validation de procédé.*

Une organisation doit exister pour définir les méthodologies, suivre les actions et critiquer les résultats, en accord avec les clients et leurs pratiques professionnelles ou normatives en vigueur notamment sur les points suivants :

- une organisation constituée pour gérer les validations (experts, planification, budget, méthodes...)
- la définition des points critiques du procédé ou de la prestation et de leurs paramètres
- la gestion des modifications (ex : mineures, majeures ou critiques) et les revalidations périodiques.

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 14/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

Un dossier de validation doit comprendre :

- le descriptif du procédé ou de la prestation
- les points de maîtrise (paramètres, limites...)
- les méthodes et moyens de contrôles, d'essais ou d'évaluation (par le client ou le prestataire)
- les plans d'échantillonnage ou de sondage
- les résultats des contrôles, essais et évaluations
- les décisions et les responsabilités prises
- le plan de correction et surveillance associé.

Les opérations de validation doivent être conduites par du personnel qualifié, formé et habilité.

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 15/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

7 – INFORMATIQUE

L'existence d'un système informatique utilisé dans le processus de production ou la réalisation d'une prestation de service impose la connaissance et la description :

- de son fonctionnement général avec démonstration
- des responsabilités hiérarchiques et fonctionnelles qualité en matière d'informatique
- des sécurités et sauvegardes contre toute modification, suppression, altération accidentelle ou volontaire des données et programmes (incluant un plan anti-catastrophe)
- de l'influence des systèmes informatiques sur la qualité
- de la formation du personnel à l'utilisation avec traçabilité dans leurs dossiers
- des validations opérées dès le stade de développement dans les limites des possibilités techniques et du domaine d'utilisation de l'informatique dans l'environnement du procédé, du produit ou du service
- de jeux de tests
- de la gestion des modifications.

Il implique la collaboration étroite des services spécialisés et des fonctions qualité pour étudier l'impact de l'exploitation informatique sur la qualité spécifiée du produit ou du service.

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 16/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

8 – TRAITEMENT DES NON CONFORMITES

L'examen des non conformités doit être effectif et réalisé sans délai.

Les non conformités doivent être documentées, diffusées et archivées qu'elles soient d'origine interne ou externe.

Les conditions dans lesquelles un résultat non conforme ne serait pas pris en compte, doivent être précisées par écrit. Les conditions de vérification éventuelle doivent être préétablies par écrit.

Des règles préétablies doivent être rédigées, incluant la nature des responsabilités pour l'enregistrement, le suivi, le déclenchement de plans d'actions correctives.

Toutes les opérations de récupération et retraitement des non conformités internes doivent être décrites et connues des opérateurs et intervenants, y compris le contrôle qualité :

- pour les produits : recyclage, retraitement, réincorporation en ligne, déclassement, livraison par dérogation, etc...
- pour les services : arrêt et reprise de la prestation, avenants, etc....

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 17/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

9 – TRAITEMENT DES RECLAMATIONS

Toute réclamation doit être prise en compte.

Toutes les réclamations relatives à la qualité, reçues oralement ou par écrit, doivent être enregistrées et faire l'objet d'une enquête selon une procédure écrite

.

Les enregistrements des réclamations doivent inclure :

- le nom et l'adresse du plaignant
- le nom (et si nécessaire, le titre) et le numéro de téléphone de la personne ayant effectué la réclamation ;
- la nature de la réclamation
- la date de réception de la réclamation
- la mesure prise dès la réception de la réclamation
- toute mesure de suivi prise
- la réponse de l'auteur faite à la réclamation
- la décision définitive.

Des enregistrements des réclamations doivent être conservés afin d'évaluer leurs tendances, leurs fréquences d'apparition par produit et leur gravité, avec l'objectif de mettre en œuvre des actions correctives supplémentaires et si nécessaires immédiates.

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 18/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

10 - RAPPEL DES PRODUITS

Les rappels de produits doivent faire l'objet d'une procédure écrite et doivent permettre d'identifier tous les clients d'un même lot ou d'une même série de produit.

Cette procédure écrite doit définir les circonstances dans lesquelles le rappel d'un produit doit être envisagé.

La procédure de rappel doit désigner qui est impliqué dans l'évaluation de l'information, comment un rappel doit être initié, qui doit être informé du rappel et comment le produit rappelé doit être traité.

Dans l'éventualité d'une situation grave ou pouvant mettre la vie en danger, es autorités locales et nationales, et/ou les autorités internationales doivent être informées et leurs avis demandés

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 19/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

11 – AUDIT QUALITE INTERNE (auto-inspection)

L'organisme doit établir et tenir à jour des procédures écrites pour la planification et la réalisation des audits qualité internes, afin de vérifier si les activités relatives à la qualité et les résultats correspondants sont conformes aux dispositions prévues et de déterminer l'efficacité du système qualité.

Les audits qualité internes doivent être programmés en fonction de la nature et de l'importance de l'activité soumise à l'audit.

Ils doivent être conduits par des personnes indépendantes de celles qui ont la responsabilité directe de l'activité auditée, et formées à ce type d'activité.

Les résultats des audits doivent être enregistrés et portés à la connaissance des personnes qui ont la responsabilité du domaine soumis à l'audit.

Les responsables de ce domaine doivent engager des actions correctives en temps utile pour remédier aux déficiences trouvées lors de l'audit.

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 20/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

12 - AUDIT QUALITE EXTERNE (fournisseurs et sous-traitants)

La connaissance des fournisseurs et des sous-traitants est une opération importante et documentée qui requiert un personnel possédant des connaissances particulières et approfondies.

Un programme d'audit des fournisseurs et sous-traitant doit être établi et exécuter régulièrement.

Les audits doivent faire l'objet de rapports écrits assortis d'un programme d'actions correctives si besoin.

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 21/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

13 – PERSONNEL

L'organisation du personnel est prépondérante en matière de maîtrise de la qualité; le personnel doit faire l'objet d'une description présentant sa formation, son affectation et ses activités.

L'affectation du personnel doit être connue afin de déterminer le niveau de compétence et de responsabilité sur les opérations ou sur les interventions de service.

Les postes-clés influant sur la qualité du produit ou du service doivent faire l'objet d'une organisation préétablie pour l'adaptation de la formation aux types de postes concernés, pour la formation des remplaçants, pour le remplacement urgent des titulaires.

Les fonctions doivent être définies, écrites et l'organisme doit posséder un plan de formation.

La formation à des tâches spécifiques et en relation avec la maîtrise des procédés et des services est préalablement requise. Elle doit être accompagnée d'une habilitation selon un programme et des procédures écrites y compris pour la réévaluation périodique.

L'organisation du temps de travail doit être connue, appliquée et ne doit pas présenter de risques pour la maîtrise de la qualité du produit ou du service.

Les noms des personnes doivent apparaître sur les documents utilisés dans l'entreprise.

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 22/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

14 – LOCAUX

Organisme fournisseur de produits

L'adéquation entre la nature des locaux et leur usage ou destination doit être évaluée sur les critères de surfaces, aspect, séparations physiques, entretien général, etc... notamment pour :

- les vestiaires et sanitaires
- les ateliers de production
- les laboratoires
- les magasins et zones de stockage
- les centrales de fluides énergétiques et les ateliers de maintenance
- les locaux sociaux
- les bureaux.

Les règles d'accès aux locaux doivent être connues et formalisées.

Les locaux doivent être entretenus selon des instructions de nettoyage et de maintenance définies.

Les programmes d'entretien des locaux doivent être adaptés aux risques de contamination des produits.

Ils doivent traiter :

- le nettoyage et la décontamination
- l'entretien courant et spécifique
- la lutte contre les insectes, les rongeurs et les intrus en général
- la décontamination en cas de pollution ou de contaminations accidentelles ou anormales.

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 23/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

Les règles d'hygiène et de sécurité doivent être respectées conformément aux réglementations en vigueur.

Organisme prestataire de services

La nature des locaux et leur maintenance ne présente pas les mêmes obligations en matière de service.

Deux cas sont distingués :

- Locaux ne participant pas à la réalisation de la prestation de service (missions chez le client ou chez un tiers). Dans ce cas, il n'y a aucune exigence particulière pour les locaux en dehors de leur nécessaire adéquation à l'usage de bureaux.
- Locaux participant à la réalisation de la prestation de service (missions sur le site du prestataire, opérations techniques en ateliers, laboratoires, salles de formation, locaux d'exploitation de la fonction transport, etc...).

Dans ce cas, les exigences rejoignent celles décrites au point « organisme fournisseur d'un produit ».

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 24/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

15 – MATERIEL ET EQUIPEMENT

Les matériels et équipements ayant une incidence sur la qualité du produit ou du service doivent être répertoriés, localisés sur les plans et les éléments présents doivent permettre d'en connaître :

- les capacités
- les modes d'utilisation
- les moyens de maintenance
- les règles de sécurité et d'hygiène
- l'état général et l'aspect
- la nature des matériaux utilisés, si nécessaire.

Tous les matériels doivent être qualifiés pour leur usage et les instruments de mesure, significatifs sur la qualité des produits, doivent être calibrés, étalonnés selon leur importance, à des intervalles pertinents définis.

Des plans de suivi de ces opérations doivent être rédigés et les résultats doivent être documentés, archivés et pris en compte.

L'impact d'une intervention technique quelconque sur les équipements en matière de qualité doivent être évalué et faire l'objet d'un suivi.

La gestion des équipements et pièces de rechange doit être assurée.

Les opérations éventuellement sous-traitées doivent faire l'objet d'un cahier des charges ou d'un dossier de spécifications, d'un dossier de maintenance et d'interventions, d'enregistrements disponibles. (Se reporter au chapitre 5 Sous-traitance).

Des procédures doivent exister pour déterminer le sort des produits fabriqués lors d'interventions techniques ou de dysfonctionnements.

Chaque matériel ou équipement en rapport direct avec la qualité du produit ou du service doit posséder une fiche de vie.

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 25/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

Les familles de matériels, équipements et systèmes concernés sont ceux de la production, de traitement par la chaleur ou le froid, de pesage, de laboratoires, de maintenance incluant l'outillage, les centrales de traitement des fluides et les sources d'énergie, qu'ils soient utilisés pour produire, contrôler, évaluer, qualifier ou maintenir un procédé de fabrication, de conditionnement, de magasinage, de transports dans le site et en dehors du site.

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

Siège social - Secrétariat c/o Brigitte MOREAU Lieu dit Le Cosquer - 56340 PLOUHARNEL – France
Tel 33(0)2 56 37 27 44 – secretariat@certipharm.com – adeline@certipharm.com www.certipharm.com

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 26/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

16 – MATERIAUX ET MATIERES PREMIERES - REBUTS ET DECHETS

Les fournisseurs doivent être identifiés et évalués en fonction de l'impact dans la qualité du procédé et du produit.

Les spécifications doivent être claires et décrire :

- le statut (agrée ou qualifié) des fournisseurs
- la nature des matières premières et autres matériaux ayant une incidence sur les produits fabriqués
- les modes d'échantillonnage
- les modes d'identification
- la nature (méthodes, normes, statuts...) des contrôles
- le sort des matières et fournitures refusées.

Les modalités de commande, de réception, le flux des matières premières, leur statut et les conditions de délivrance à la production doivent être décrits (réception, quarantaine, échantillonnage, acceptation ou refus, échantillothèque, délivrance et retours des fournitures et des matières premières).

Les conditions de stockage doivent être adaptées en termes de locaux, de flux, de prévention des dommages.

Produit

Les rebuts et déchets issus du procédé ou des contrôles doivent être identifiés.

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 27/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

Les traitements subis pour les rendre impropres à toute utilisation dans l'entreprise, hormis une revalorisation externe (recyclage...) doivent être décrits et documentés, la traçabilité devrait être assurée.

La responsabilité en matière de sort des rebuts et déchets doit être établie et formalisée.

Service

Au sens normatif du terme, il n'y a pas de déchets pour un service. Les rebuts correspondent aux prestations non conformes, non exploitables et abandonnées.

Les décisions prises et la traçabilité du service doivent être documentées.

La responsabilité en matière de traitement des prestations non exploitables doit être établie ou formalisée.

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 28/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

17 – GESTION DOCUMENTAIRE

Les documents, hormis le manuel qualité ou un document du même ordre (par exemple Plan Assurance Qualité), forment trois catégories au moins :

- procédures générales d'organisation
- procédures opérationnelles, instructions de travail (protocoles opératoires, fiches de poste, fiches de mission, modèles d'imprimés...)
- enregistrements (cartes de contrôles, cahiers et fiches de vie, fiches suiveuses, étiquettes, comptes rendus de missions, rapports, listes...).

Les responsabilités de la gestion documentaire doivent être définies par niveau de documents et dans son ensemble.

La fonction qualité doit participer à la gestion documentaire.

Le flux des documents, depuis le contact jusqu'au bon de livraison ou au compte-rendu d'intervention doit être décrit.

Les documents de travail doivent être disponibles sur leurs lieux d'utilisation.

La mise à jour des documents est nécessaire.

La rédaction, l'approbation, la diffusion et l'archivage des documents, y compris sur supports informatisés doivent être formalisés.

La traçabilité des documents doit être assurée en termes :

- de moyens de production ou de prestation
- de contrôle de production ou de prestation
- de maintenance et de surveillance
- de logistique
- de matières ou de supports à la prestation
- de personnel.

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 29/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

18 –CONCEPTION ET DEVELOPPEMENT

1 - Généralités

Toute conception défectueuse peut être une cause majeure de problèmes de qualité et avoir des conséquences sur la sécurité de l'utilisateur final sans que ce dernier puisse en être averti.

Il importe donc de maîtriser les différentes étapes, qui ont en commun :

- des programmes de travail
- une affectation des responsabilités, des relations et interfaces définies
- des activités de vérification/évaluation des documents et procédures afin que tous les acteurs soient informés, prennent ou respectent les décisions pendant tout le déroulement de ce long processus.

Chaque phase mentionnée ci-après doit faire l'objet d'une validation avant de passer à la phase suivante.

2 - Préparation et planification

L'organisme doit déterminer :

- les étapes du processus de conception / développement telles que l'établissement du cahier des charges fonctionnel, l'étude de faisabilité, le cahier des charge technique, la validation des données, la revue finale de conception,
- les activités d'évaluation à chaque étape (revues de projet...)
- la gestion de la communication entre les différents groupes d'intervenants
- les procédures de travail nécessaires à l'avancement des études et à la création des éléments de preuve (instructions, rapports, comptes-rendus).

3 - Eléments d'entrée de la conception / développement

Les exigences relatives au produit doivent être définies (exigences de caractéristiques, de fonctionnement, de performances, de sécurité, de

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 30/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

réglementation...), documentées (rassemblées dans un descriptif), quantifiées, réexaminées au niveau de leur adéquation (exigences éventuellement incomplètes, ambiguës, contradictoires), s'appuyant le cas échéant sur des conceptions précédentes similaires.

4 - Eléments de sortie de conception / développement

Pendant la conception / développement, les exigences précédentes sont traduites en données de sortie, afin de permettre leur vérification et conformité par rapport aux données d'entrée. Ces données de sortie fournissent les informations nécessaires à la réalisation du produit, contiennent les critères d'acceptation du produit, définissent les caractéristiques essentielles de son utilisation (spécifications, normes, plans, logiciels, modes opératoires...).

5 - Revue de Conception / développement

Les éléments de sortie, comme les éléments d'entrée font l'objet d'une validation formelle désignée « revue de conception ». Ces examens méthodiques (avec les personnes impliquées dans les étapes précédentes) permettent d'évaluer l'aptitude à satisfaire aux exigences et à identifier les problèmes pour y trouver des solutions. Ces revues complétées par des essais, épreuves, prototypes, doivent permettre d'obtenir la maîtrise de la conception (connaissance des implications, des conséquences des décisions prises) et de mettre en place les phases de l'industrialisation du produit.

6 - Revue finale de conception / développement

Cette validation est effectuée pour confirmer que le produit résultant des étapes précédentes est apte à satisfaire aux exigences pour l'usage prévu.

On vérifie que toutes les phases ont été réalisées, que les décisions ont été appliquées.

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 31/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

Cette vérification - enregistrée - est réalisée par une ou plusieurs personnes qualifiées n'ayant pas participé au déroulement du projet analysé. Chaque fois que cela est possible, la validation doit être achevée avant la livraison ou la mise en oeuvre du produit.

7 - Maîtrise des modifications

Les modifications (difficultés, omissions, nouvelles exigences...) sont identifiées, documentées, vérifiées, approuvées avant leur mise en oeuvre.

Les conséquences sur les résultats des vérifications de conception préalablement approuvés, sont analysées. L'incidence des modifications sur les parties constitutives du produit livré sont évaluées.

.

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 32/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

19 – PRODUCTION

La production ou la prestation de service doit être décrite.

Les documents présents aux postes de travail doivent être clairs et mis à jour. Il s'agit de procédures générales, d'instructions de travail (modes opératoires, fiches de poste, etc...), d'enregistrements des résultats de contrôles ou d'intervention.

Les points critiques du procédé ou de la prestation doivent être connus et permettre de définir :

- la validation prospective ou rétrospective réévaluée périodiquement
- l'analyse de la fiabilité du procédé et des contrôles (étude des dérives, capacités des processus, etc...), ainsi que des limites d'alerte et de non conformité
- les méthodes d'évaluation finale de la qualité spécifiée du produit ou du service.

Un dossier de lot ou une documentation appropriée doit être établi et disponible.

Les responsabilités en matière de suivi, exploitation (voire libération), archivage, diffusion, etc. doivent être connues.

Pour les services, un dossier « d'affaires » (correspondant au dossier de lot pour un produit) est requis; il doit comprendre tous les éléments de réalisation, de suivi et d'évaluation pour un client donné.

Production de produits

Pour les produits concernés, les étapes de production doivent être décrites ainsi que les matériels et équipements formant les lignes de production, les ateliers ou les ensembles d'ateliers.

Un document doit récapituler la totalité des étapes des procédés.

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 33/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

Les descriptifs des lignes de production et des flux de production doivent comprendre la notion :

- de polyvalence ou de ligne monoproduit
- d'opérations continues ou discontinues
- de sous-traitance partielle ou occasionnelle.

Prestation de services

Un descriptif du service doit exister et préciser :

- la nature du service (caractéristiques)
- les références des intervenants, le cas échéant
- les dispositions techniques, administratives, logistiques prises pour réaliser le service
- la notion de sous-traitance partielle ou occasionnelle.

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 34/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

20 – PREVENTION DES MELANGES, CONTAMINATIONS, CONFUSIONS ET ALTERATIONS

Production de produits

Toutes dispositions doivent être prises par l'organisme pour éviter toute contamination, mélange de produits, confusion ou altération :

- l'identification des produits et des équipements en cours de fabrication à chaque étape du procédé
- le respect des paramètres et consignes du procédé
- des ateliers spécifiques à un produit si nécessaire, ou offrant des séparations appropriées
- la maîtrise de l'environnement appropriée aux produits (absence de contamination croisée, températures, humidité relative, suppression / dépression, éclairage,...)
- des opérations de vides d'ateliers, de lignes ou de machines
- le nettoyage des installations.

Pour cela l'organisme garantit :

- la formation du personnel (respect des règles d'hygiène, d'étiquetage, d'enregistrements des données, de changement, ...)
- la cohérence des flux de production (logigrammes)
- le respect de vides de lignes, d'ateliers... entre différentes productions ou différents lots ou séries d'une même production
- l'enregistrement des opérations de démarrage et d'arrêt sur la ligne de production concernée, avec vérification des automatismes, enregistreurs, ...
- le respect des limites de validité, des durées d'opérations
- la qualification du traitement de l'air si nécessaire

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 35/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

- la prévention des mélanges par des accès limités, des séparations de zones ou un mode de gestion physique ou administratif adapté
- l'efficacité des opérations de nettoyage
- la gestion des éventuels excédents de livraison par rapport à une demande d'approvisionnement
- l'évaluation des bilans de production pendant le déroulement du procédé
- la gestion des retours de marchandises rendues par le client
- la gestion des produits non conformes
- la gestion des échantillons prélevés.

Prestation de services

Ce chapitre n'est pas applicable à la prestation de service, excepté dans le cadre d'une mission d'ordre technique (intervention sur une machine en fonctionnement, sous-traitance, transport).

Dans ce cas, les opérations effectuées et les équipements utilisés ne doivent pas interférer sur l'activité concernée par le service.

Les personnels intervenants ne doivent pas non plus influencer sur la qualité de l'activité concernée.

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 36/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

21 – GESTION DES MODIFICATIONS

Toute modification, ayant une incidence réelle ou supposée sur la qualité du produit ou du service, apportée (ou subie) au procédé, à l'équipement, aux matières, aux contrôles ou à toute autre spécification ou caractéristique doit être documentée et donner lieu, si nécessaire, à des tests et essais pour en évaluer les conséquences.

La nature et l'importance de chaque modification peut être différente (ex : critique, majeure, mineure) : l'organisme doit justifier la classification de ces modifications.

Le client doit, au préalable, être informé des modifications lorsqu'elles ont un impact sur la qualité spécifiée du produit ou du service. S'il y a lieu, l'approbation formelle et préalable du client peut être requise.

Au minimum, la version antérieure à une quelconque modification est archivée.

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 37/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

22 – ETIQUETAGE - CONDITIONNEMENT

Chaque unité de conditionnement du produit doit être identifiée.

Les modes d'étiquetage utilisés doivent être décrits et assurer l'identification des produits en respectant, s'il y a lieu, la notion de lot.

Ils doivent être conformes aux textes et modèles de référence acceptés par des personnes habilités.

La prévention des erreurs est un élément essentiel des opérations de conditionnement; exactitude des textes, absence de confusion entre articles imprimés, entre produits à conditionner.

Les différents modes de conditionnement final du produit doivent garantir la conservation des critères de qualité spécifiés et préserver l'intégrité des contenants.

Le système d'identification des conditionnements doit être connu du client.

Dans tous les cas où les réglementations l'exigent, les modes d'étiquetage et de conditionnement doivent en suivre strictement les obligations.

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 38/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

23 – STOCKAGE – EMBALLAGE - EXPEDITION

Ce chapitre est applicable aux produits ainsi qu'aux équipements entrant dans la réalisation d'un service.

Les modes de quarantaine doivent être décrits ainsi que les systèmes d'identification, de stockage, de déstockage et de livraison.

Les conditions particulières de stockage doivent être vérifiées périodiquement (aspect, entretien, température, humidité relative, identifications et états des contrôles).

L'emballage choisi doit être conçu pour protéger efficacement le produit jusqu'au destinataire final, compte tenu des conditions réelles les plus sévères de transport et stockage : ex : chocs, chutes, climat, malveillance ou vol...

Des contrôles doivent être effectués au stade de l'expédition afin de s'assurer de la conformité du produit (intégrité, statut...).

La traçabilité doit être assurée en termes de documents, de moyens de transport et de personnel.

Les conditions de transport doivent permettre la conservation des critères de qualité du produit, l'absence de confusion entre produits. A ces fins, les services de transport et les prestataires doivent être évalués par l'organisme.

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 39/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

REFERENCES

1 – Normes et règlements d'ordre pharmaceutique

- 1.1 - Code de la Santé Publique, si applicable
- 1.2 - Bonnes Pratiques Françaises, Européennes, Internationales, en particulier :
 - 1.2.1 – Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)
 - 1.2.2 – Bonnes Pratiques de Laboratoires (BPL) (toxicologie)
 - 1.2.3 – Bonnes Pratiques Cliniques
 - 1.2.4.1 – Bonnes Pratiques pour les matières actives, en particulier :
ICH GMP guide for API (Active Pharmaceutical Ingredients)
10 Nov 2000
EU : adopted by CPMP, November 2000 issued as CPMP/ICH/1935/00
MHLW : adopted November 2, 2001, PMSB Notification N°1200
FDA : published in the federal register, Vol.66, N°186, September 25,
2001, Pages 49028 to 49029
 - 1.2.4.2 – European Directive 2003/94/EC – 8 Oct 2003.
Annex 18 (July 2001).
 - 1.2.5 – OMS WHO Technical Report Series
32nd, 33rd, 34th, 36th, 38th, 908 - 2003

2 – Normes internationales et nationales

- 2.1 – NF EN ISO 9000 - Décembre 2000
Système de management de la qualité : bases et vocabulaire
- 2.2 – NF EN ISO 9001 – Décembre 2008
Système de management de la qualité : exigences.

3 - Bibliographie

- 3.1 – Ateliers Nationaux de la Qualité (Tours – France) - 1990 – 2003.
- 3.2 – Travaux EOQ sur l'évaluation des fournisseurs
(European Organization for Quality Section for Quality in the Pharmaceutical Industry – P.O. Box 5032 – CH-3001 BERN).
- 3.3 – STP Pharma Pratiques 5(4) 260-270 - 1995
« Guide pour l'élaboration du Manuel Qualité d'une entreprise de fabrication de médicaments »
Version en français 5(4) 260-279 - 1995
Version en anglais 6(3) 229-249 - 1996

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 40/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

- 3.4 – STP Pharma Pratiques 1(3) 224-226 – 1991
Démarche partenariat fournisseur
- 3.5 – STP Pharma Pratiques 4(1) 37-43 – 1994
« Assurance qualité fournisseur »
- 3.6 – STP Pharma Pratiques 9(4) 271-285 – 1999
« Plan assurance qualité produits de fournisseurs ».

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 41/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

GLOSSAIRE (ordre alphabétique)

Certificat d'analyse

Document reportant des critères d'analyses, les normes correspondantes, les résultats obtenus et signifiant l'état des contrôles et essais (approuvé, conforme, accepté...).

Certificat de conformité

Document attestant qu'une opération ou une suite d'opérations a été effectuée et que la surveillance du procédé a été assurée (contrôles en cours inclus).

Constats d'audit

CERTIPHARM - L'évaluation conduit à classer les écarts par rapport au référentiel applicable en écarts critiques, majeurs et mineurs.

- **Ecart critique**
Non-satisfaction d'une exigence du référentiel, touchant l'organisation, l'application ou la formalisation du système qualité et entraînant un risque pour les clients de l'organisme ou les utilisateurs finaux du produit / service de cet organisme.
Note – un tel écart nécessite une correction immédiate.
- **Ecart majeur**
Non-satisfaction d'une exigence du référentiel, touchant l'organisation, l'application ou la formalisation du système qualité et *n'*entraînant *pas* un risque pour les clients de l'organisme ou les utilisateurs finaux du produit / service de cet organisme.
Note – un tel écart nécessite une correction à moyen terme (date à préciser).
- **Ecart mineur**
Non-satisfaction d'une exigence du référentiel sans risque particulier.
Note – un tel écart nécessite la mise en route d'une amélioration du système qualité (à vérifier lors d'un prochain audit).

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 42/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

Contrôles en cours

Contrôles effectués au cours de la fabrication d'un produit en vue de surveiller et, si nécessaire, d'ajuster le processus afin de s'assurer que le produit est conforme à ses spécifications. Le contrôle de l'environnement ou du matériel peut également être considéré comme un élément de contrôle en cours de fabrication.

Contrôle

Action d'analyser, mesurer, examiner, essayer, passer au calibre une ou plusieurs caractéristiques d'un produit ou d'un service et de comparer les résultats aux exigences spécifiées en vue de vérifier leur conformité.

Contrôle de la qualité

Directive 2003/94/CE de la Commission du 8 Octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain. Extrait du guide attaché à la Directive 91/356 CEE citée dans la Directive 2003/94

« Le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication ; il concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante... »

Fiche de caractéristiques (pour un service)

Document décrivant précisément le service à fournir.

Manuel assurance qualité

Partie du manuel qualité diffusable à l'extérieur de l'entreprise.

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

CERTIPHARM	Visa approbateur : Secrétariat Date d'application : 27/01/2017	N° 220 Version 2.3 Page 43/46
Référentiel		
Titre		
REFERENTIEL		

Manuel qualité

Document spécifiant le système de management de la qualité d'un organisme.

Note : le degré de détail et la forme d'un manuel qualité peuvent varier pour s'adapter à la taille et la complexité d'un organisme particulier.

Plan assurance qualité produit

Document décrivant les dispositions spécifiques mises en œuvre pour l'assurance qualité.

Plan de suivi / surveillance

Document décrivant les dispositions spécifiques pour garantir la conformité du produit, processus ou du service considéré.

Service

Prestation associée à la conception, à la production, au contrôle ou à la distribution d'une entité, d'un de ses composants ou à la maîtrise des équipements et des procédés y conduisant.

Ce référentiel est la propriété de CERTIPHARM. Il ne peut être reproduit et diffusé sans son autorisation écrite.

ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS

**CONSEIL CENTRAL
SECTION B**

(FABRICANTS, IMPORTATEURS, EXPLOITANTS)

4, Avenue Ruysdaël
75379 PARIS CEDEX 08Tél : 01 56 21 34 14 et 15
Tlc : 01 56 21 34 19

Paris, le 20 Mars 2002

Aux Pharmaciens Responsables des
entreprises Fabricant, Importateur, Exploitant**LE PRESIDENT**

Cher Confrère,

Le maintien de la qualité tout au long de la chaîne pharmaceutique doit être une des préoccupations permanentes du Pharmacien Responsable.

En effet l'article R.5113-2 du CSP précise qu'il lui incombe, parmi ses fonctions :

- « d'organiser et de surveiller notamment la distribution, . . . des médicaments ».
- « de veiller à ce que les conditions de transport garantissent la bonne conservation, l'intégrité et la sécurité de ces médicaments . . . »

A ce propos, j'attire votre attention sur le fait que la chaîne logistique doit être sous contrôle pharmaceutique. Le stockage et le transport restent en tout lieu et à toute heure sous votre entière responsabilité.

En conséquence, vous devez veiller aux conditions de stockage et de transport depuis le site de fabrication jusqu'au grossiste ou jusqu'à votre client final. Une attention particulière doit être portée aux médicaments à conditions spécifiques de distribution : température contrôlée, produits dangereux, produits sensibles, médicaments pour essais cliniques.

Il est bien entendu que ces mêmes dispositions s'appliquent également aux échantillons.

Dans le cadre de votre système d'Assurance de la Qualité vous devez veiller à l'existence de cahiers des charges et à la réalisation d'audits réguliers de vos organisations logistiques.

Pour les médicaments nécessitant une température particulière, il convient de respecter jusqu'à péremption les conditions de conservation prévues par l'autorisation de mise sur le marché.

Des études de stabilité complémentaires non reprises dans l'ampliation d'AMM, ne sont que des études internes qui ne peuvent pas justifier un transport à température hors des normes imposées par l'AMM, tant entre vos usines et vos centres de distribution, que tout au long de la chaîne de distribution.

Je vous recommande d'être particulièrement vigilants en ce qui concerne les stockages et les transports en hiver ou en été lorsque des températures plus contrastées peuvent être atteintes.

Je vous prie de croire, Cher Confrère, à l'assurance de ma considération distinguée.

Jean-Pierre PACIONI





Agence française de sécurité
sanitaire des produits de santé

Mise au point sur la conservation des médicaments en cas d'épisode de grand froid

Avant toute autorisation de mise sur le marché (AMM), tous les médicaments sont soumis à des essais de stabilité dans des conditions standardisées et internationalement reconnues. Ces études sont réalisées en soumettant les médicaments à des températures élevées pour réaliser un « vieillissement accéléré », mais les études de stabilité à basse température incluant un cycle congélation/décongélation ne sont pas toujours réalisées. La durée et les conditions de conservation des médicaments sont fixées en fonction des résultats de ces essais de stabilité.

Les conditions particulières de conservation figurent sur le conditionnement des médicaments : médicaments à conserver entre +2 et +8 °C ou médicaments à conserver à une température inférieure à 25 ou à 30°C. Certains médicaments peuvent ne pas avoir de mentions particulières de conservation. En absence de mention spécifique, c'est la conservation à température ambiante qui prévaut (la température ambiante s'entend pour un climat continental).

En cas d'exposition au froid, soit lors d'un épisode de froid, soit lors de transport dans des conditions où la température n'est pas contrôlée ou maîtrisée, les recommandations suivantes peuvent être faites :

➤ Cas des médicaments à conserver entre +2 et +8° C :

La conservation de ces médicaments s'effectue généralement dans des réfrigérateurs ou dans des chambres froides. Le froid sera donc sans conséquence sur leur stabilité si les conditions de conservation sont bien respectées et que le médicament est sorti du réfrigérateur quelques minutes avant son utilisation.

➤ Cas des médicaments conservés à température ambiante (ne comportant aucune mention particulière de conservation) ou à conserver à une température inférieure à 25 ou à 30°C:

En règle générale, l'exposition de ces médicaments au froid (quelques heures) n'a pas de conséquence sur la stabilité ou la qualité de ces médicaments, toutefois la congélation doit être évitée, en particulier pour tous les liquides. Les formes solides telles que les comprimés ou les gélules peuvent être détériorées par le gel.

Cette recommandation est valide pour des conditions de conservation habituelles des médicaments (armoires à pharmacie, entrepôt normalement ventilé).

➤ Cas particuliers :

❖ Médicaments comportant les mentions particulières de conservation « ne pas réfrigérer » ou « ne pas congeler » :

Leur exposition au froid peut avoir des conséquences sur leur stabilité ou leur qualité (par perte significative d'efficacité, cristallisation irréversible, perte d'homogénéité ou dénaturation protéique). Ce sont notamment :

- en cas de réfrigération : hydrocortisone, lactulose ;
- en cas de congélation : insulines, vaccins, facteur VIII recombinant.

❖ Médicaments utilisés dans les véhicules sanitaires d'urgence :

Lors de stockage/conservation/transport et utilisation dans des véhicules sanitaires, la température peut être basse en cas de température extérieure inférieure à 0°C. Cette température est particulièrement à risque pour les médicaments ne devant pas être conservés à très basse température. Compte tenu de la relative fragilité de ces produits, il est à craindre qu'une exposition non contrôlée à une température basse et pour un temps d'exposition plus ou moins variable, entraîne une dégradation potentielle conduisant à une perte probable d'activité, voire des modifications physico-chimiques qui pourraient être potentiellement toxiques. Aussi, il est recommandé d'adopter des conditions optimisées de conservation de ces produits (disposer d'emballages isothermes qui réduiraient les échanges thermiques) et/ou, lorsque il n'est pas possible de garantir leur conservation dans les conditions optimales, de procéder de façon régulière au remplacement des produits ainsi exposés.

- la dexaméthasone injectable précipite à 0°C ;
- les curares se conservent au réfrigérateur, à l'exception du mivacurium et du vécuronium qui se conservent à température ambiante, et ne doivent pas être congelés.

❖ Médicaments congelés de façon accidentelle :

Dans ces conditions :

- la présence d'humidité dans les formes pharmaceutiques solides peut entraîner la formation de micro-cristaux de glace susceptibles de les détériorer ;
- lors de la décongélation de formes pharmaceutiques liquides, des particules ou un précipité peuvent se former entraînant une mauvaise remise en solution.

L'observation de l'aspect du produit à l'ouverture permettra de juger d'une éventuelle dégradation de ces médicaments.

Tout médicament dont le conditionnement est altéré par la congélation (en particulier éclatement) ne doit pas être utilisé.

La qualité de conservation d'un médicament est une condition indispensable à des traitements sûrs et efficaces.